

51

Int. Cl. 2:

C07 C 177/00

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/23

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 27 52 523 A 1

11

Offenlegungsschrift ^{DE} 27 52 523

21

Aktenzeichen:

P 27 52 523.1

22

Anmeldetag:

24. 11. 77

43

Offenlegungstag:

1. 6. 78

30

Unionspriorität:

32 33 37

24. 11. 76 Großbritannien 49089-76

54

Bezeichnung:

Neue Cyclopentanderivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

71

Anmelder:

May & Baker Ltd., Dagenham, Essex (Großbritannien)

74

Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder:

Caton, Michael Peter Lear, Upminster; Parker, Trevor, Romford;
Essex (Großbritannien); Watkins, Gordon Leonard, Santa Monica,
Calif. (V.St.A.)

BEST AVAILABLE COPY

DE 27 52 523 A 1

2752523

Case 848

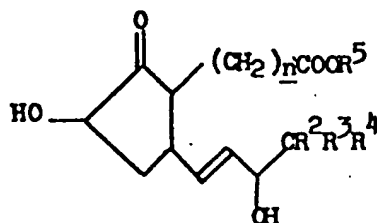
14/ba

MAY & BAKER LIMITED, Dagenham, Essex / Großbrit.

Neue Cyclopentanderivate, Verfahren zu deren Herstellung und
diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

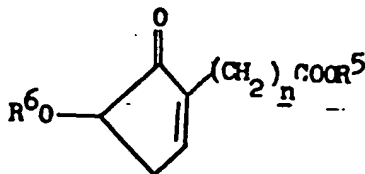
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



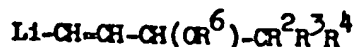
II

(worin R^5 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^4 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und n eine ganze Zahl von 4 bis 8 bedeutet), dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel



III

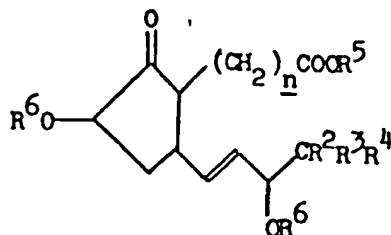
(worin R^5 und n wie vorstehend definiert sind und R^6 eine geeignete, in saurem Milieu labile, Schutzgruppe bedeutet) mit einer Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel



VI

809822/0833

(worin R^2 , R^3 , R^4 und R^6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen) in Anwesenheit einer Kupferverbindung umgesetzt, um Produkte der allgemeinen Formel

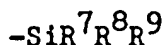


VII

(worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und n wie vorstehend definiert sind, wobei die durch die Symbole R^6 dargestellten Gruppen gleich oder verschieden sein können) zu bilden und danach die Verbindungen der Formel VII im mäßig sauren Milieu hydrolysiert, um die Verbindungen der Formel II zu bilden.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel III mit der Lösung der Verbindung der allgemeiner Formel VI in einem Äther, insbesondere Diäthyläther oder Tetrahydrofuran in wasserfreiem Milieu unter inerter Atmosphäre, insbesondere unter Stickstoff oder Argon und bei niedriger Temperatur, insbesondere bei -10 bis -80°C und insbesondere in Anwesenheit einer in dem als Lösungsmittel verwendeten Äther löslichen Cuproverbindung, umsetzt.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die in saurem Milieu labile Gruppe R^6 eine unsubstituierte oder durch zumindest eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte 2-Tetrahydropyranylgruppe oder eine 2-Tetrahydrofuranylgruppe, eine Trialkylsilylgruppe der allgemeinen Formel



IV

(worin R^7 und R^8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten und R^9 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

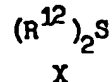
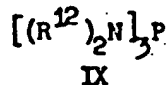
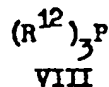
bedeutet) oder eine 1-Alkoxyalkylgruppe der allgemeinen Formel



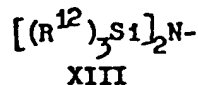
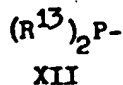
worin R^{10} ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R^{11} eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, ist.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Hydrolyse der Verbindungen der Formel VII in wäßrigem Essigsäuremedium mit einer Konzentration von 60 bis 80% in Vol. in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, insbesondere von Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen 15 und 50°C durchführt.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Kupferverbindung ein Komplex ist, der gebildet wird durch ein Alkynylkupfer, insbesondere Pentinylkupfer, mit einem in Wasser löslichen tertiären Phosphin, insbesondere Hexamethylphosphortrisamid oder durch ein Cuprohalogenid, insbesondere Cuprojodid, mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII, IX oder X:



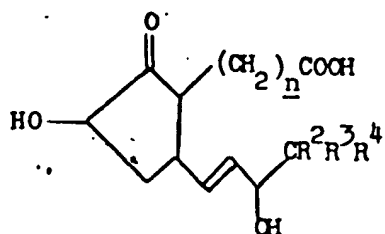
oder mit Liganden der allgemeinen Formeln XI, XII oder XIII



worin R^{12} eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R^{13} eine Arylgruppe darstellt.

6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen

Formel



XIV

(worin R^2 , R^3 , R^4 und n wie in Anspruch 1 definiert sind) oder von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man durch Einwirkung von Hefe, insbesondere von Bäckerhefe, in wäßrigem Milieu eine Verbindung der allgemeinen Formel II, worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n wie in Anspruch 1 definiert sind, hydrolysiert, wonach man gegebenenfalls nach an sich bekannten Methoden das erhaltene Produkt der Formel XIV in eines seiner Salze überführt.

7. (\pm) -(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxy-prostaglandin- E_1 -methylester.

8. (\pm) -(10R und S, 15R)-11-Deoxy-10-hydroxy-prostaglandin- E_1 -methylester.

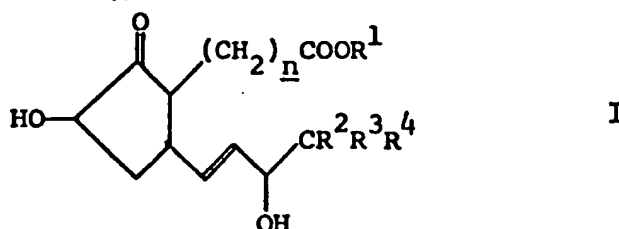
9. (\pm) -(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxy-prostaglandin- E_1 .

10. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff zumindest eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 oder ein nicht-toxisches Salz der Verbindung gemäß Anspruch 9, zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Umhüllungsmittel enthalten.

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Cyclopentanderivaten, neue Cyclopentanderivate und diese enthaltende Zusammensetzungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



[worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 (z.B. 1 bis 4 oder 7 bis 12) Kohlenstoffatomen bedeutet, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^4 ein Wasserstoffatom oder vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 (vorzugsweise 3, 6 oder insbesondere 4) Kohlenstoffatomen bedeutet und n eine ganze Zahl von 4 bis 8, vorzugsweise 6, bedeutet] und wenn R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, von deren nicht-toxischen Salzen.

In den Verbindungen der Formel I liegt die Vinylengruppe in der Seitenkette $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ in der Transfiguration vor.

Wie für den Fachmann ersichtlich ist, besitzt die in der allgemeinen Formel I gezeigte Struktur zumindest vier Chiralitätszentren, wobei drei dieser Chiralitätszentren an den Ring Kohlenstoffatomen vorliegen, an die die Hydroxygruppe und die Seitenketten $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$ und $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ gebunden sind und das vierte Chiralitätszentrum an dem Kohlenstoffatom in der Hydroxymethylengruppe in der Seitenkette $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$

vorliegt. Weitere Chiralitätszentren können in der Gruppe $-CR^2R^3R^4$ oder in durch die Symbole R^1 , R^2 , R^3 und R^4 veranschaulichten Alkylgruppen vorhanden sein. Die Anwesenheit der Chiralitätszentren führt bekanntermaßen zu dem Vorliegen einer Isomerie. Jedoch besitzen sämtliche erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I eine derartige Konfiguration, daß die Seitenketten $-(CH_2)_nCOOR^1$ und $-CH=CH-CH(OH)-CR^2R^3R^4$ im Hinblick aufeinander trans-ständig sind. Demgemäß fallen sämtliche Isomeren der allgemeinen Formel I und deren Gemische, welche derartige Seitenketten $-(CH_2)_nCOOR^1$ und $-CH=CH-CH(OH)-CR^2R^3R^4$ in trans-Konfiguration im Hinblick aufeinander tragen, in den Bereich der Erfindung.

Die Erfindung umfaßt neben dem neuen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I per se neue Verbindungen innerhalb der Formel I, die bisher spezifisch nicht beschrieben und charakterisiert worden sind.

Es fallen Verbindungen der Formel I in den Bereich der Verbindungen, die in der Beschreibung der GB-PS 1 424 806 und entsprechenden Patentschriften, z.B. in der US-PS 3 923 872 und in den US-PS'en 3 933 890 und 4 045 467 bzw. in der DOS 23 07 793 beschrieben sind.

In der veröffentlichten französischen Patentanmeldung 2 162 213 werden u.a. eine bestimmte Klasse von Verbindungen innerhalb der Formel I beschrieben und beansprucht.

Vorliegend wird das von Nelson, J. Med. Chem., 17 (9), (1974), 911-918 beschriebene Nomenklatorsystem verwendet.

Die Verbindungen der Formel I und wenn R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, deren nicht-toxische Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften einschließlich beispielsweise der Hervorrufung von Hypotension, der Bronchodilatation, der Inhibierung der Magensäuresekretion und der Stimulierung der Uteruskontraktion und einer dämpfenden Wirkung im Hinblick

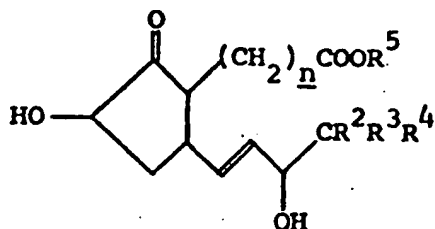
auf das Zentralnervensystem.

Bei Laboruntersuchungen erwies sich der (\pm) -(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 -methylester als 0,3 mal so aktiv wie das natürliche Produkt Prostaglandin E_1 bei der Stimulierung der Uteruskontraktion bei der Ratte und seine Wirkungsdauer betrug zwischen 3 und 7 Minuten bei intravenöser Verabreichung.

Bei der anästhesierten Katze war der (\pm) -(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 -methylester 0,2 mal so aktiv wie das Prostaglandin E_1 bei der Hervorrufung eines Abfalls des diastolischen Blutdrucks von 20 mm Hg bei der intravenösen Verabreichung.

Die Verbindungen (\pm) -(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 -methylester und (\pm) -(10R und S, 15R)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 -methylester und deren Mischungen und (\pm) -(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 wurden bisher nicht spezifisch beschrieben und charakterisiert und sie und deren nachstehend beschriebenes Herstellungsverfahren und diese enthaltende Zusammensetzungen stellen weitere spezielle Gegenstände der vorliegenden Erfindung dar.

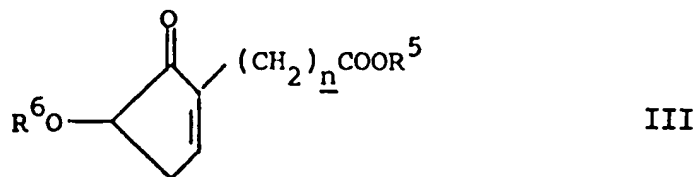
Gemäß einem Gegenstand der vorliegenden Erfindung werden die Verbindungen der allgemeinen Formel



II

(worin R^5 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet und R^2 , R^3 , R^4 und n wie vorstehend definiert sind) innerhalb der allgemeinen Formel I

durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel



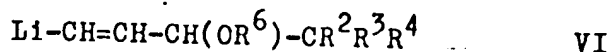
(worin R^5 und n wie vorstehend definiert sind und R^6 eine geeignete säurelabile Schutzgruppe bedeutet, wobei geeignete säurelabile Schutzgruppen diejenigen sind, die leicht durch saure Hydrolyse entfernt werden können und die keine Nebenreaktionen hervorrufen, wie z.B. eine 2-Tetrahydropyranylgruppe (unsubstituiert oder substituiert durch zumindest eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen) oder eine 2-Tetrahydrofuranylegruppe oder eine Trialkylsilylgruppe der allgemeinen Formel



(worin R^7 und R^8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten und R^9 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet), z.B. eine Trimethylsilyl-, Dimethylisopropylsilyl- oder tert-Butyldimethylsilylgruppe oder eine 1-Alkoxyalkylgruppe der allgemeinen Formel

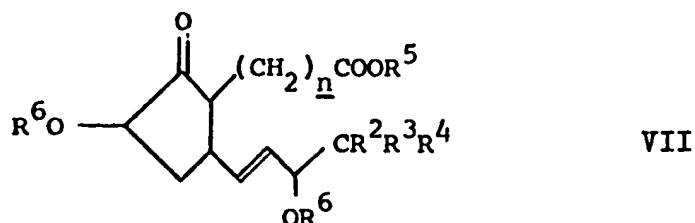


(worin R^{10} ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R^{11} eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt), z.B. eine 1-Äthoxyäthylgruppe mit einer Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel



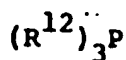
(worin R^2 , R^3 , R^4 und R^6 wie vorstehend definiert sind) in

einem Äther, z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran in Anwesenheit einer Kupferverbindung, vorzugsweise einer Cuproverbindung, die in dem Ätherlösungsmittel löslich ist, unter wasserfreien Bedingungen in einer inerten Atmosphäre (z.B. Stickstoff oder Argon) und bei einer niedrigen Temperatur (vorzugsweise zwischen -10 und -80°C , insbesondere zwischen -15 und -25°C) hergestellt, um Produkte der allgemeinen Formel

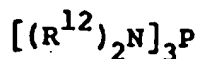


(worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und n wie vorstehend definiert sind, wobei die durch das Symbol R^6 dargestellten Gruppen gleich oder verschieden sein können) zu bilden, woran sich eine Hydrolyse der Verbindungen der Formel VII unter milden sauren Bedingungen (z.B. in 60 - 80%-iger Vol./Vol.-wässrigen Essigsäure in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 15 und 50°C) anschließt, um Verbindungen der Formel II zu bilden.

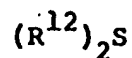
Geeignete Kupferverbindungen umfassen Komplexe, die gebildet werden durch ein Alkinylkupfer, z.B. Pentinylkupfer, mit einem wasserlöslichen tertiären Phosphin, z.B. Hexamethylphosphorsäuretrisamid oder insbesondere Komplexe, die gebildet werden durch ein Cuprohalogenid, z.B. Cuprojodid mit Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII, IX oder X



VIII



IX.

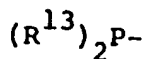


X

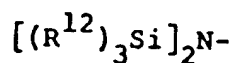
oder mit Liganden der allgemeinen Formeln XI, XII oder XIII



XI



XII

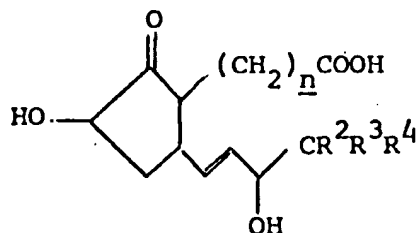


XIII

(worin R^{12} eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R^{13} eine Aryl-, z.B. Phenylgruppe, bedeutet).

Die Verbindungen der Formel VI und die Kupferverbindungen können durch Anwendung oder Anpassung von bekannten Methoden, beispielsweise von Methoden, die von Sih et al, J.A.C.S., 97 (1975), 857-874 und Corey et al, J.A.C.S., 94 (1972), 7210 beschrieben sind, hergestellt werden.

Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel

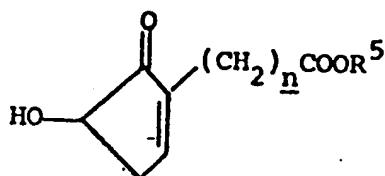


XIV

(worin R^2 , R^3 , R^4 und n wie vorstehend definiert sind) innerhalb der allgemeinen Formel I durch Hydrolyse von Verbindungen der Formel II durch Einwirkung von Hefe, vorzugsweise Bäckerhefe, unter wäßrigen Bedingungen hergestellt.

Das vorstehende neue Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I enthält weniger Reaktionsstufen und ergibt bessere Ergebnisse als bisher bekannte Verfahren und stellt somit eine Verbesserung dar.

Verbindungen der Formel III können aus Verbindungen der allgemeinen Formel



XV

(worin R^5 und n wie vorstehend definiert sind) durch Anwendung oder Anpassung von bekannten Methoden hergestellt werden.

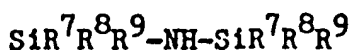
Zum Beispiel können Verbindungen der Formel III, worin R^6 eine 2-Tetrahydropyranylgruppe (unsubstituiert oder substituiert durch zumindest eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen) oder eine 2-Tetrahydrofurylgruppe oder eine 1-Alkoxyalkylgruppe der Formel V (worin R^{10} und R^{11} wie vorstehend definiert sind) ist, durch Umsetzung von Verbindungen der Formel XV mit 2,3-Dihydropyran oder dem geeigneten alkylierten 2,3-Dihydropyran oder mit 2,3-Dihydrofuran oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



XVI

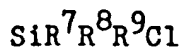
(worin R^{10} und R^{11} wie vorstehend definiert sind), z.B. Äthylvinyläther, in Anwesenheit einer katalytischen Menge einer Säure, z.B. eine Mineralsäure (z.B. konzentrierte Salzsäure), oder eine starke organische Säure (z.B. p-Toluolsulfonsäure), hergestellt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. eines halogenierten Kohlenwasserstoffs, z.B. Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen 15 und 75°C, vorzugsweise zwischen 20 und 40°C, durchgeführt.

Verbindungen der Formel III, worin R^6 eine Trialkylsilylgruppe der Formel IV (worin R^7 , R^8 und R^9 wie vorstehend definiert sind) bedeutet, können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel XV mit einem Hexaalkyldisilazan der allgemeinen Formel



XVII

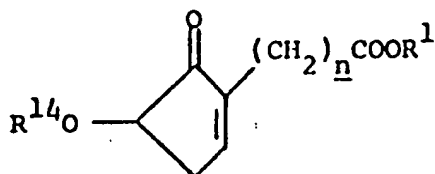
(worin R^7 , R^8 und R^9 wie vorstehend definiert sind) in Anwesenheit einer Verbindung der allgemeinen Formel



XVIII

(worin R^7 , R^8 und R^9 wie vorstehend definiert sind) oder von gasförmigem Chlorwasserstoff unter trockenen Bedingungen, beispielsweise in trockenem Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel XV fallen in den Bereich der allgemeinen Formel

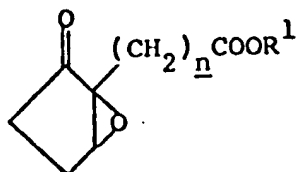


XIX

(worin R^{14} ein Wasserstoffatom oder eine carboxylische Acylgruppe, z.B. eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe bedeutet, R^1 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 (z.B. 1 bis 4 oder 7 bis 12) Kohlenstoffatomen bedeutet und n 4 bis 8, vorzugsweise 6, bedeutet).

Die genannten Verbindungen der Formel XIX und, wenn R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, deren Salze sind Schlüsselzwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und sind in der DT-OS 27 01 455 beschrieben.

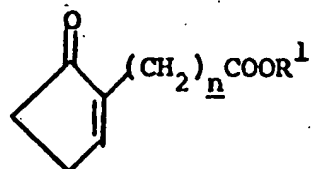
Die Verbindungen der Formel XIX werden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



XX

(worin R^1 und \underline{n} wie vorstehend definiert sind) mit einer Säure, vorzugsweise als Reaktionsmedium und vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, beispielsweise bei der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung, hergestellt. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel XIX, worin R^{14} eine Acylgruppe bedeutet (wobei R^1 und \underline{n} die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen), ist das verwendete saure bzw. Säurereagens die entsprechende Säure der Formel $R^{14}-OH$. Bei der Herstellung der Verbindungen der Formel XIX, worin R^{14} ein Wasserstoffatom bedeutet (wobei R^1 und \underline{n} wie vorstehend definiert sind), ist das verwendete saure bzw. Säurereagens eine anorganische Säure, vorzugsweise eine verdünnte anorganische Säure, z.B. verdünnte Schwefelsäure, vorzugsweise in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. Aceton oder Dioxan.

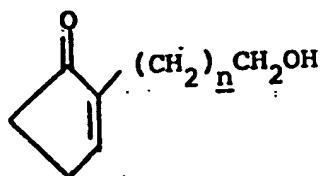
Verbindungen der Formel XX werden durch Epoxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



XXI

(worin \underline{n} und R^1 wie vorstehend definiert sind), vorzugsweise durch Umsetzung mit Wasserstoffperoxid und einem Alkalimetallhydroxid (z.B. Natriumhydroxid) in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem niedrigen Alkanol (z.B. Methanol), bei einer Temperatur nahe oder unterhalb Umgebungstemperatur, vorzugsweise bei 0 bis 25°C, hergestellt.

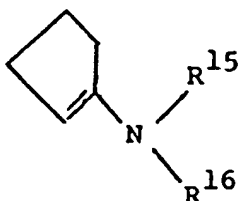
Verbindungen der Formel XXI, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet (wobei \underline{n} wie vorstehend definiert ist), werden durch Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



XXII

(worin \underline{n} wie vorstehend definiert ist), vorzugsweise durch Umsetzung mit Chromtrioxid und wäßriger Schwefelsäure in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. Aceton, bei einer Temperatur nahe oder unterhalb Raumtemperatur, hergestellt.

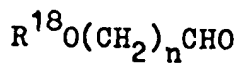
Verbindungen der Formel XXII werden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



XXIII

(worin R^{15} und R^{16} jeweils eine Alkylgruppe bedeuten oder R^{15} und R^{16} zusammen eine 4- oder 5-gliedrige Kohlenwasserstoffkette bilden, die durch ein oder zwei Sauerstoff- oder Stickstoffatome - wobei derartige weitere Stickstoffatome der Form $-N=$ oder R^{17} sein können, worin R^{17} eine Alkylgruppe $-N-$

bedeutet - unterbrochen sein kann, wobei die Kohlenstoffatome in dieser Kohlenwasserstoffkette gegebenenfalls jeweils ein oder zwei Alkylgruppen tragen) mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel



XXIV

(worin R^{18} ein Wasserstoffatom oder eine 2-Tetrahydropyranylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder z.B. durch zumindest eine Alkylgruppe substituiert sein kann und \underline{n} wie vorstehend definiert ist) hergestellt. Die Reaktion wird durch Erhitzen in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff (z.B. Benzol) unter kontinuierlicher Entfernung von Wasser, vorzugsweise bei 60 bis 120°C, durchgeführt, woran sich eine Hydrolyse unter wäßrigen sauren Bedingungen (z.B. mit Salzsäure), vorzugsweise bei Raumtemperatur,

und danach ein Erhitzen mit einer Säure (z.B. konzentrierter Salzsäure), vorzugsweise bei ca. 100°C, und vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, (z.B. Butanol) anschließen, um eine Wanderung der Doppelbindung aus der exocyclischen in die endocyclische Stellung zu bewirken.

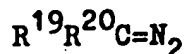
Die Verbindungen der Formel XIX, worin R^1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet (wobei R^{14} und n wie vorstehend definiert sind), werden durch Veresterung einer Carbonsäure der Formel XIX, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Anwendung oder Anpassung von für die Veresterung von Carbonsäuren bekannten Methoden hergestellt.

So kann die Veresterung durchgeführt werden durch Reaktion mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



XXV

(worin R^5 wie vorstehend definiert ist), von dem ein Überschuss als Lösungsmittelmedium verwendet werden kann, in Anwesenheit einer anorganischen Säure, z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 50 und 160°C, und vorteilhafterweise bei der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung, oder, wenn R^1 eine Gruppe der Formel $-CHR^{19}R^{20}$ ist (worin die Symbole R^{19} und R^{20} gleich oder verschieden sein können und jeweils eine Alkylgruppe oder vorzugsweise ein Wasserstoffatom bedeuten, wobei die Gesamtanzahl der Kohlenstoffatome in der Gruppe $-CHR^{19}R^{20}$ höchstens 12 beträgt), durch Umsetzung mit einem Diazoalkan der allgemeinen Formel



XXVI

(worin R^{19} und R^{20} wie vorstehend definiert sind) in einem inerten organischen Lösungsmittelmedium, vorzugsweise einem Dialkyläther (z.B. Diäthyläther), vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Alternativ kann ein Silbersalz einer derartigen Carbonsäure der Formel XIX mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel



XXVII

(worin Z^1 ein Halogenatom bedeutet und R^5 wie vorstehend definiert ist) gegebenenfalls in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. eines aromatischen Kohlenwasserstoffs (z.B. Benzol), bei erhöhter Temperatur, z.B. zwischen 40 und 110°C und vorteilhafterweise bei der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel XXI, worin R^1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet (wobei n wie vorstehend definiert ist), können durch Veresterung von Carbonsäuren der Formel XXI, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Anwendung oder Anpassung von vorstehend für die Veresterung von Carbonsäuren der Formel XIX beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel XIX, worin R^{14} ein Wasserstoffatom bedeutet, werden durch Hydrolyse von Verbindungen der Formel XIX, worin R^{14} eine carboxylische Acylgruppe bedeutet, z.B. durch Einwirkung eines Alkalimetallcarbonats, z.B. von Natriumcarbonat, in einem wäßrigen alkanolischen Medium, z.B. wäßrigem Methanol, hergestellt.

Die Salze der Carbonsäuren der Formel I und XIX, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, werden durch Anwendung oder Anpassung von Methoden hergestellt, die für die Herstellung von Salzen von Carbonsäuren bekannt sind, beispielsweise durch Umsetzung stöchiometrischer Mengen an Säuren der Formel I oder XIX (worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet) und der geeigneten Base, z.B. eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids oder -carbonats, von Ammoniumhydroxid, Ammoniak oder einem Amin in einem geeigneten Lösungsmittel, das vorzugsweise Wasser im Fall der Herstellung von Alkalimetallsalzen und Wasser

oder Isopropanol im Fall von Aminsalzen ist. Die Salze können durch Lyophilisierung der Lösung oder, wenn sie in dem Reaktionsmedium ausreichend unlöslich sind, durch Filtration, erforderlichenfalls nach Entfernung eines Teils des Lösungsmittels, isoliert werden.

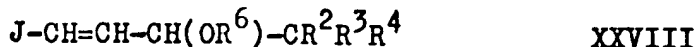
Ebenso wie sie als solche wertvoll sind, können diese Salze zu Zwecken der Reinigung der Stammsäuren, beispielsweise durch Ausnützen der Löslichkeitsunterschiede zwischen den Salzen und den Stammsäuren in Wasser und in organischen Lösungsmitteln nach dem Fachmann gut bekannten Techniken verwendet werden. Die Stammsäuren können aus ihren Salzen nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Behandlung mit einer anorganischen Säure, z.B. verdünnter Salzsäure, regeneriert werden.

Es versteht sich, daß wenn vorliegend auf Verbindungen der Formeln I oder XIX Bezug genommen wird, es beabsichtigt ist, ebenso, soweit es der Zusammenhang zuläßt, auf diese Salze der Verbindungen der Formel I oder XIX, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, Bezug zu nehmen.

Wie für den Fachmann ohne weiteres ersichtlich ist, können die enantiomeren Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen und der Zwischenprodukte, die von dem vorgenannten Chiralitätszentrum bzw. den vorgenannten Chiralitätszentren herrühren, durch Anwendung oder Anpassung von bekannten Methoden getrennt werden. Beispielsweise können die enantiomeren Formen der sauren Verbindungen der Formel I oder XIX, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Bildung von Salzen mit einer optisch aktiven Base, woran sich eine Trennung des erhaltenen Diastereomerenpaares, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittelsystem, anschließt und darauf eine getrennte Regenerierung der enantiomeren Säuren der Formel I oder XIX folgt, getrennt werden.

Die enantiomeren Formen der Zwischenprodukte der Formel VI

können z.B. aus enantiomeren Formen von Verbindungen der allgemeinen Formel



(worin R^2 , R^3 , R^4 und R^6 wie vorstehend definiert sind) durch Anwendung oder Anpassung von bekannten Methoden, beispielsweise Methoden, wie sie vorstehend erwähnt sind und von Sih et al (op.cit.) und Corey et al (op.cit.) beschrieben werden, hergestellt werden.

Die enantiomeren Formen der Verbindungen der Formel XXVIII können durch Anwendung oder Anpassung von bekannten Methoden, beispielsweise von Methoden, wie sie von Kluge et al, J.A.C.S., 94 (1972), 7827-7832 beschrieben werden, hergestellt werden.

Die enantiomeren Formen der Zwischenprodukte der Formel XIX können beispielsweise durch Bildung eines Derivats, wie eines Oxims, unter Verwendung eines optisch aktiven Reagens, wie eines optisch aktiven Hydroxylaminanalogen, woran sich eine Trennung des erhaltenen Diastereomerenpaares, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie, anschließt, gefolgt von einer getrennten Regenerierung der enantiomeren Zwischenprodukte der Formel XIX nach bekannten Methoden, getrennt werden. Geeignete Methoden können unter Zugrundelegung der von Pappo et al, Tetrahedron Letters, (1973), 943-944 beschriebenen Methoden angepaßt werden.

Unter der Bezeichnung "bekannte Methoden", wie sie vorliegend verwendet wird, sind Methoden zu verstehen, die bisher verwendet oder in der Literatur beschrieben wurden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen und die anschließenden Referenzbeispiele erläutern die Herstellung eines in Beispiel 1 verwendeten Ausgangsmaterials.

Beispiel 1

Man fügte rasch 13,0 ml einer 1,0M-Lösung von tert-Butyl-lithium in Pentan unter Verwendung einer Spritze zu einer gerührten Lösung von 2,10 g (\pm)-3-(1-Äthoxy)-äthoxy-1-jod-trans-oct-1-en in 50 ml trockenem Diäthyläther bei -70°C bis -80°C in einer Atmosphäre von trockenem Argon. Die erhaltene Mischung wurde bei -70 bis -80°C während weiterer 2 Stunden unter Erzielung der Lösung A gerührt.

In der Zwischenzeit fügte man 1,4 ml frisch destilliertes Tri-n-butylphosphin unter Verwendung einer Spritze zu einer Lösung von 2,22 g Tri-n-butylphosphin-kupfer-I-jodid-Komplex in trockenem Diäthyläther unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff bei Raumtemperatur, um die Lösung B zu ergeben.

Die Lösung B wurde unter Verwendung einer Spritze zu der Lösung A übergeführt und die erhaltene gelbe Mischung wurde 50 Minuten bei -70 bis -80°C gerührt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 1,71 g ^{Methyl}(\pm)-7-[4-(2-Tetrahydropyranyloxy)-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat in 60 ml trockenem Diäthyläther unter Verwendung einer Spritze behandelt, während man die Temperatur zwischen -70 und -80°C hielt. Die erhaltene Mischung wurde zwischen -70 und -80°C 1 Stunde gerührt und dann auf -18 bis -23°C erwärmt und 45 Minuten zwischen -18 und -23°C gerührt. Die Mischung wurde dann tropfenweise mit 50 ml einer 20%-igen Gew./Vol. wässrigen Ammoniumsulfatlösung unter Verwendung einer Spritze behandelt und die erhaltene Mischung wurde in eine Mischung von 100 ml Diäthyläther und 50 ml 20%-iger Gew./Vol. kalter wässriger Ammoniumsulfatlösung gegossen. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und dreimal mit Diäthyläther extrahiert. Die Extrakte wurden mit der ätherischen Schicht vereint und mit 20%-iger Gew./Vol. wässriger Ammoniumsulfatlösung und dann mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft (wobei man die Temperatur unterhalb 40°C hielt), um 6,88 g eines blaßbraunen Öls zu ergeben. 6,70 g dieses braunen Öls wurden mit einer Mischung von 65 ml Eisessig,

35 ml Wasser und 10 ml Tetrahydrofuran behandelt und die Mischung 20 Stunden bei 40°C stehengelassen. Die Mischung wurde im Vakuum eingedampft, wobei man die Temperatur unterhalb 40°C hielt. Man fügte 20 ml Toluol zu dem Rückstand und dampfte die Mischung erneut ein, um letzte Spuren an Essigsäure und Wasser zu entfernen, wobei man als Rückstand 6,30 g eines blaß-braunen Öls erhielt.

Man chromatographierte einen Teil dieses Rückstands (2,40 g) an einer Silicagelsäule (140 g), wobei man mit einer Mischung von destilliertem Äthylacetat und destilliertem Cyclohexan (1:1, auf das Volumen bezogen) eluierte, um zwei diastereomere Komponenten von Methyl-7-[2-(3-hydroxyoct-trans-1-enyl)-4-hydroxy-5-oxocyclopentyl]-heptanoat zu bilden.

Analog zu bekannten Prostaglandinen wurden die 25 mg Material, die der ursprünglichen Verbindung näher waren (Komponente "1a") als (\pm) -(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin-E₁-methylester angesehen. $\sqrt{\text{NMR}}$ (ca. 5%-ige Gew./Vol-Lösung in Deuteriochloroform): Multipletts bei 0,85 - 1,0 δ , 1,05 - 1,95 δ , 2,0 - 2,5 δ , 2,5 - 2,9 δ , 3,8 - 4,4 δ und 5,4 - 5,8 δ , Singulett bei 3,65 δ . Die 25 mg Komponente 1a wurden weiter durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel gereinigt, wobei man mit einer Mischung von Methylenchlorid und Aceton (7:3, auf das Volumen bezogen) eluierte und man untersuchte die 7,3 mg gereinigtes Produkt anhand des Massenspektrums (molekulares Ion bei 368, starke Ionen bei 297, 265 und 247).

Die 30 mg Material, die bei der Säulenchromatographie von der ursprünglichen Verbindung weiter entfernt waren (Komponente "1b"), wurden als der (\pm) -(10R und S, 15R)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin-E₁-methylester angesehen.

Das NMR-Spektrum der Komponente 1b war mit demjenigen der Komponente 1a identisch. Man reinigte die 30 mg Komponente 1b weiter durch Dünnschichtchromatographie unter Bedingungen,

die den für die Komponente 1a verwendeten analog waren und die 10,5 mg gereinigtes Produkt besaßen ein Massenspektrum, das mit denjenigen der gereinigten Komponente 1a identisch war.

Beispiel 2

Indem man analog zu der vorstehend in Beispiel 1 beschriebenen Weise vorging, wobei man jedoch die Stufe der weiteren Reinigung des rohen (\pm)-(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydropyrostaglandin- E_1 -methylesters (erhalten als das Material, das der ursprünglichen Verbindung bei der Säulenchromatographie näher war) mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie wie vorstehend beschrieben durch die Stufe einer Kristallisation dieses Materials aus einer Mischung von Petroläther (Sdp. 60-80°C) und Äthylacetat ersetzte, erhielt man (\pm)-(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 -methylester in Form eines Feststoffs, F. = 114-117°C.

Beispiel 3

Man schüttelte eine Mischung von 14 mg (\pm)-(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 -methylester, 2,0 g aktiver Bäckerhefe und 20 ml wäßrigem Phosphatpuffer (pH = 7) gemeinsam 18 Stunden bei 27°C. Die Mischung wurde dann filtriert und der Rückstand erschöpfend mit Äthylacetat gewaschen. Die Äthylacetatphase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase erschöpfend mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatphasen wurden mit wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 10 mg eines blaßgelben Rückstands zu ergeben. Der Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel gereinigt, wobei man zweimal mit einer Mischung von Äthylacetat, Cyclohexan und 90%-iger Gew./Gew. wäßriger Ameisensäure (40:40:1 auf das Volumen bezogen) eluierte und man erhielt 1,7 mg (\pm)-(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxyprostaglandin- E_1 .
[NMR (etwa 2% Gew./Vol. Lösung in Deuteroacetone): Multipletts bei 0,8 - 1,0 δ , 1,1 - 1,8 δ , 1,85 - 2,35 δ , 3,9 - 4,3 δ , 5,4 - 5,75 δ].

Bezugsbeispiel 1

Man erhitzte eine Lösung von 3,0 g (\pm)-7-(1,2-Epoxy-5-oxocyclopentyl)-heptansäure in 75 ml Eisessig 8 Stunden zum Rückfluß. Man entfernte dann die Essigsäure im Vakuum, um ein Öl zu erhalten, das beim Stehenlassen kristallisierte. Die Umkristallisation aus einer Mischung von Wasser und Äthanol ergab 1,4 g (\pm)-7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure, F. = 62-65°C.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{20}O_5$ Ber.: C 62,7; H 7,5%
 Gef.: C 62,9; H 7,8%.

Das magnetische Kernresonanzspektrum (NMR) einer 10%-igen Lösung der (\pm)-7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure in Deuteriochloroform zeigte die folgenden Peaks:
 Multipletts bei 2,45 δ und 3,0 δ (J = 19 Hz)(Ringmethylengruppe),
 Triplet bei 2,30 δ (der Carboxygruppe benachbarte Kettenmethylengruppe), Singulett bei 2,1 δ (Acetoxygruppe), Multiplett bei 2,0 - 2,5 δ (dem Ring benachbarte Kettenmethylengruppe).

Die bei der vorstehenden Herstellung verwendete (\pm)-7-(1,2-Epoxy-5-oxocyclopentyl)-heptansäure wurde wie folgt erhalten:

Man behandelte eine gerührte Lösung von 16,5 g 7-(5-Oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure in 400 ml Methanol langsam mit 32 ml einer wäßrigen Wasserstoffperoxidlösung (100 Vol. Stärke) und 28 ml einer 4N Natriumhydroxidlösung bei 5 - 10°C und ließ 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wurde im Vakuum auf ein Volumen von ca. 100 ml eingeengt und man fügte dann 100 ml Wasser zu dem Rückstand. Die Mischung wurde mit Chloroform gewaschen und das Chloroform verworfen. Die wäßrige Lösung wurde dann mit Hilfe von Eisessig auf pH 3 angesäuert. Die Mischung wurde mit Chloroform extrahiert und der Chloroformextrakt wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und ergab 16,0 g (\pm)-7-(1,2-Epoxy-5-oxocyclopentyl)-heptansäure,

die für die Verwendung bei der Herstellung von (\pm)-7-(4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure ohne weitere Reinigung rein genug war.

Die bei der vorstehenden Herstellung verwendete 7-(5-Oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure wurde wie folgt erhalten:

Man fügte 90 ml 8N-Jones Reagens [hergestellt durch Auflösen von 24,0 g Chromtrioxid in einem geringen Volumen Wasser, sorgfältige Behandlung mit 20,7 ml konzentrierter Schwefelsäure und Verdünnen mit Wasser unter Kühlung auf 90 ml] zu einer gerührten Lösung von 39,2 g 2-(7-Hydroxyheptyl)-cyclopent-2-enon in 400 ml Aceton bei 10 - 22°C mit einer derartigen Geschwindigkeit, daß die durch die Zugabe eines Tropfens Jones-Reagens hervorgerufene tiefrote Färbung sich vor der Zugabe des nächsten Tropfens in grün änderte. Die erhaltene Mischung wurde dann 90 Minuten bei 15 - 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ausreichend Wasser verdünnt, um die ausgefallenen Chromsalze zu lösen und dann viermal mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen und dann dreimal mit 2N wäßriger Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Lösungen wurden dann durch tropfenweise Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH 1 angesäuert und zweimal mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um ein Öl zu ergeben, das beim Stehenlassen kristallisierte. Die Umkristallisation aus einer Mischung von Petroläther (Sdp. 40-60°C) und Diäthyläther ergab 28 g 7-(5-Oxocyclopent-1-enyl)-heptansäure, F. = 41-43°C.

Elementaranalyse:	$C_{12}H_{18}O_3$	Ber.: C 68,5; H 8,6%
		Gef.: 68,1; 8,8%.

Das als Ausgangsmaterial bei der vorstehenden Herstellung verwendete 2-(7-Hydroxyheptyl)-cyclopent-2-enon wurde wie folgt hergestellt:

Man erhitzte eine Mischung von 22 g 7-(2-Tetrahydropyranyloxy)-heptanal und 21,4 g 1-Morpholinocyclopenten, d.h. das Morpholin-enamin des Cyclopentanons, in 25 ml Benzol 12 Stunden unter Stickstoff zum Rückfluß und entfernte das freigesetzte Wasser kontinuierlich mit einem Dean-Stark-Kopf. Man fügte 10 ml Benzol und danach tropfenweise 28 ml 18%-ige Salzsäure zu und rührte die Mischung 2 Stunden. Man trennte die organische Schicht ab und dampfte sie ein. Man fügte 72 ml konzentrierte Salzsäure und 300 ml Butanol zu dem Rückstand. Die Mischung wurde 1 Stunde auf 100°C erhitzt und die Lösung dann eingedampft, um ein Öl zu ergeben. Man fügte Diäthyläther zu und wusch die ätherische Lösung mit wäßrigem Natriumbicarbonat und dann mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert, um 11,7 g 2-(7-Hydroxyheptyl)-cyclopent-2-enon zu ergeben. Sdp. = 125-170°C/0,15 mm Hg. $n_D^{25} = 1,490$, $\lambda_{\max} 228 \text{ m}\mu$ (Äthanol).

Bezugsbeispiel 2

Methyl-(\pm)-7-[4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat

Man behandelte eine Lösung von 1,0 g (\pm)-7-[4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptansäure (hergestellt wie vorstehend in Bezugsbeispiel 1 beschrieben) in 10 ml trockenem Diäthyläther mit einer Lösung von 0,32 g Diazomethan in 5 ml trockenem Diäthyläther. Man ließ die Reaktionsmischung 2,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man entfernte den Diäthyläther und überschüssiges Diazomethan im Vakuum, um 1,06 g ^{Methyl-}(\pm)-7-[4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat zu erzielen.

$[\nu]_{\max} 1740 \text{ cm}^{-1}$, 1720 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 1240 cm^{-1} ;

λ_{\max} (Äthanol) $232 \text{ m}\mu$; NMR (etwa 10%-ige Lösung in Deuteriochloroform): Multipletts bei $7,28\delta$, $3,35 - 2,7\delta$, $2,7 - 2,2\delta$, $2,5 - 2,0\delta$, $2,0 - 1,05\delta$, Dublett von Dubletts bei $5,15\delta$ ($J = 3 \text{ Hz}$ und 7 Hz), Siguletts bei $3,7\delta$ und $2,1\delta$.

Bezugsbeispiel 3 Methyl-

Man behandelte 7,66 g $V(\pm)$ -7-[4-Acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat (hergestellt wie vorstehend im Bezugsbeispiel 2 beschrieben) mit einer Mischung von 200 mg Natriumcarbonat und 1 ml Wasser in 100 ml Methanol und ließ die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man entfernte dann das Methanol im Vakuum, wobei man die Temperatur bei ca. 20°C hielt. Man fügte 30 ml Wasser zu dem Rückstand und extrahierte die Mischung dreimal mit Dimethyläther. Man wusch die ätherischen Extrakte mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Erzielung eines Öls ein, das sich beim Stehenlassen verfestigte. Der Feststoff wurde aus einer Mischung von Petroläther (Sdp. 40-60°C) und Diäthyläther umkristallisiert, um 2,21 g Methyl-(\pm)-7-[4-hydroxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat vom F. = 62,5-63,5°C zu ergeben.

Elementaranalyse: $C_{13}H_{20}O_4$

Ber.: C 65,0; H 8,4%

Gef.: 65,0 8,5%.]

Bezugsbeispiel 4

Das als Ausgangsmaterial in Beispiel 1 verwendete Methyl-(\pm)-7-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat wurde wie folgt hergestellt:

Man fügte eine Lösung von 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 5 ml trockenem Methylenchlorid tropfenweise zu einer gerührten Mischung von 1,2 g Methyl-(\pm)-7-[4-Hydroxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat (hergestellt wie vorstehend im Bezugsbeispiel 3 beschrieben) und 0,48 g 2,3-Dihydropyran in 20 ml trockenem Methylenchlorid unter Kühlung und Aufrechterhaltung einer Temperatur von unterhalb 30°C. Nach 1 Stunde fügte man eine weitere Menge von 0,3 g 2,3-Dihydropyran tropfenweise zu und rührte die Mischung eine weitere Stunde. Man fügte 100 mg Pyridin zu und wusch die Mischung mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum, zuletzt bei 0,1 mm Hg und 50°C, während 4 Stunden ein, um 1,9 g Methyl-(\pm)-7-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-5-

oxocyclopent-1-enyl]-heptanoat in Form eines braunen Öls zu erhalten, das für die Verwendung als Ausgangsmaterial in Beispiel 1 ohne weitere Reinigung rein genug war.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die zumindest eine Verbindung der vorstehenden neuen Cyclopentanderivate der allgemeinen Formel I zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Überzug enthalten. In der klinischen Praxis werden die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen normalerweise oral, rektal, vaginal oder parenteral verabreicht.

Feste Zusammensetzungen für die orale Verabreichung umfassen gepreßte Tabletten, Pillen, dispergierbare Pulver und Granulate. In derartigen festen Zusammensetzungen sind eine oder mehrere der aktiven Verbindungen mit zumindest einem inerten Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat, Kartoffelstärke, Alginsäure oder Lactose vermischt. Die Zusammensetzungen können auch entsprechend der üblichen Praxis weitere Substanzen außer den inerten Verdünnungsmitteln, z.B. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, enthalten. Flüssige Zusammensetzungen für die orale Verabreichung umfassen pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Syrupe und Elixiere, die im Stand der Technik üblicherweise verwendete inerte Verdünnungsmittel, wie Wasser und flüssiges Paraffin enthalten. Außer den inerten Verdünnungsmitteln können derartige Zusammensetzungen auch Adjuvantien, wie Netz- und Suspendiermittel und süßende, geschmackgebende, duftverleihende und Konservierungsmittel enthalten. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen für die orale Verabreichung umfassen auch Kapseln aus absorbierbarem Material, wie Gelatine, die ein oder mehrere der Wirkstoffe mit oder ohne Zugabe von Verdünnungsmitteln oder Exzipienten enthalten.

Feste Zusammensetzungen für die vaginale Verabreichung umfassen Pessare, die in per se bekannter Weise formuliert sind und ein oder mehrere der aktiven Verbindungen enthalten.

Feste Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung umfassen Suppositorien, die in per se bekannter Weise formuliert sind und ein oder mehrere aktive Verbindungen enthalten.

Erfindungsgemäße Präparate für die parenterale Verabreichung umfassen sterile wäßrige oder nicht-wäßrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Beispiele für nicht-wäßrige Lösungsmittel oder Suspendiermedien sind Propylenglykol, Polyäthylenglykol, pflanzliche Öle, wie Olivenöl, und injizierbare organische Ester, wie Äthyloleat. Diese Zusammensetzungen können auch Adjuvantien, wie Konservierungs-, Netz-, Emulgier- und Dispergiermittel umfassen. Sie können beispielsweise durch Filtrieren durch ein Bakterien zurückhaltendes Filter, durch Einverleiben von sterilisierenden Mitteln in die Zusammensetzungen, durch Bestrahlung oder durch Erhitzen sterilisiert werden. Sie können auch in Form von sterilen festen Zusammensetzungen hergestellt werden, die in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium unmittelbar vor der Verwendung gelöst werden können.

Der Prozentanteil des Wirkstoffs in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann variiert werden, wobei es erforderlich ist, daß er einen derartigen Anteil ausmachen sollte, daß eine geeignete Dosierung für den gewünschten therapeutischen Effekt erhalten wird. Offensichtlich können in etwa zur gleichen Zeit verschiedene Einheitsdosierungsformen verabreicht werden. Im allgemeinen sollten die Präparate normalerweise zumindest 0,025 Gew.-% Wirkstoff enthalten, wenn sie für die Verabreichung durch Injektion erforderlich sind. Für die orale Verabreichung enthalten die Präparate normalerweise zumindest 0,1 Gew.-% Wirkstoff. Die verwendete Dosis hängt von der gewünschten therapeutischen Wirkung, dem Verabreichungsweg und der Behandlungsdauer ab. Beim Erwachsenen betragen die Dosen im allgemeinen zwischen 0,02 und 2,0 mg durch Aerosolverabreichung für Verbindungen der Formel I als Bronchodilatoren, zwischen 0,0002 und 2,0 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Verabreichung, vorzugsweise durch intravenöse Infusion, mit

einer Geschwindigkeit zwischen 0,0001 und 1,0 mg/kg Körpergewicht/Minute für Verbindungen der Formel I als Hypotensiva, zwischen 0,001 und 0,3 mg/kg Körpergewicht bei der oralen Verabreichung für Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Magensäuresekretion und zwischen 0,01 und 1,0 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Verabreichung, vorzugsweise durch intravenöse Infusion, mit einer Geschwindigkeit zwischen 0,02 und 20 µg/kg Körpergewicht/Minute für Verbindungen der Formel I als Stimulatoren der Uteruskontraktion. Wenn notwendig, können diese Dosen den Erfordernissen entsprechend wiederholt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können oral als Bronchodilatoren nach jeder für die Verabreichung durch Inhalation von Wirkstoffen, die unter normalen Verabreichungsbedingungen selbst nicht gasförmig sind, per se bekannten Methode verabreicht werden. So kann eine Lösung des Wirkstoffs in einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel, z.B. Wasser, durch einen mechanischen Zerstäuber, beispielsweise einen Wright-Zerstäuber, zerstäubt werden, um ein Aerosol von fein verteilten flüssigen Partikeln, die für die Inhalation geeignet sind, zu ergeben. Vorteilhafterweise ist die zu zerstäubende Lösung verdünnt und wässrige Lösungen, die 0,2 bis 20 mg und vorzugsweise 0,2 bis 5,0 mg Wirkstoff je ml Lösung enthalten, sind besonders geeignet. Die Lösung kann stabilisierende Mittel, wie Natriumbisulfit und Puffersubstanzen zur Erzielung eines isotonischen Charakters, z.B. Natriumchlorid, Natriumcitrat und Citronensäure, enthalten.

Die Wirkstoffe können auch oral durch Inhalation in Form von Aerosolen, die aus selbsttreibenden pharmazeutischen Zusammensetzungen gebildet werden, verabreicht werden. Geeignete Zusammensetzungen für diesen Zweck können erhalten werden, indem man die Wirkstoffe in fein verteilter Form, vorzugsweise nach einer Strahlenmühlenbehandlung unter Erzielung einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 5 Mikron, in pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln, z.B. Äthanol, die Ko-Lösungsmittel sind und die Auflösung der Wirkstoffe

in den nachstehend beschriebenen flüchtigen flüssigen Treibmitteln unterstützen oder pharmazeutisch annehmbaren Suspender- oder Dispergiermitteln, beispielsweise aliphatischen Alkoholen, wie Oleylalkohol, löst oder suspendiert und die erhaltenen Lösungen oder Suspensionen zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren flüchtigen flüssigen Treibmitteln in herkömmliche, unter Druck gesetzte Packungen bzw. Behältnisse, einbringt, die aus jedem geeigneten Material, z.B. Metall, Kunststoffe oder Glas, die dazu in der Lage sind, den durch den flüchtigen Treibstoff in dem Behältnis hervorgerufenen Drücken standzuhalten, sein können. Unter Druck gesetzte pharmazeutisch annehmbare Gase, wie Stickstoff, können auch als Treibmittel verwendet werden. Das unter Druck gesetzte Behältnis ist vorzugsweise mit einem Meßventil versehen, das eine kontrollierte Menge der selbsttreibenden Aerosolzusammensetzung in Form einer einzigen Dosis freigibt.

Geeignete flüchtige flüssige Treibmittel sind aus dem Stand der Technik bekannt und umfassen fluorchlorierte Alkane, die 1 bis 4 und vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten, wie z.B. Dichlordifluormethan, Dichlortetrafluoräthan, Trichlormonofluormethan, Dichlormonofluormethan und Monochlortrifluormethan. Vorzugsweise beträgt der Dampfdruck des flüchtigen flüssigen Treibmittels zwischen ca. 1,8 und 4,6 atü (25 und 65 psig) und insbesondere zwischen ca. 2,1 und 3,9 atü (30 bis 55 psig) bei 21°C. Wie aus dem Stand der Technik bekannt, können die flüchtigen flüssigen Treibmittel von verschiedenen Dampfdrücken in wechselnden Anteilen gemischt werden, um ein Treibmittel mit einem geeigneten Dampfdruck für die Bildung eines zufriedenstellenden Aerosols, der für das gewählte Behältnis geeignet ist, zu ergeben. Z.B. können Dichlordifluormethan [Dampfdruck 6,0 atü (85 psig) bei 21°C] und Dichlortetrafluoräthan [Dampfdruck 2,0 atü (28 psig) bei 21°C] in wechselnden Anteilen gemischt werden, um Treibmittel mit Dampfdrücken zu ergeben, die zwischen denjenigen der beiden Bestandteile liegen, wobei z.B. eine Mischung von Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan im Verhältnis 38:62,

auf das Gewicht bezogen, einen Dampfdruck von 3,7 atü (53 psig) bei 21°C besitzt.

Die selbsttreibenden pharmazeutischen Zusammensetzungen können hergestellt werden, indem man die erforderliche Menge des Wirkstoffs in dem Ko-Lösungsmittel löst oder die erforderliche Menge des Wirkstoffs mit einer abgemessenen Menge des Suspendier- oder Dispergiermittels kombiniert. Eine abgemessene Menge dieser Zusammensetzung wird dann in ein offenes Behältnis eingebracht, das für die unter Druck zu setzende Packung verwendet wird. Das Behältnis und sein Inhalt werden dann auf eine Temperatur unterhalb der Siedetemperatur des zu verwendenden flüchtigen Treibmittels abgekühlt. Die erforderliche Menge des flüssigen, auf eine Temperatur unterhalb seiner Siedetemperatur abgekühlten Treibmittels, wird dann zugegeben und der Inhalt des Behältnisses gemischt. Das Behältnis wird dann mit dem erforderlichen Ventilverschluß verschlossen, ohne daß man die Temperatur auf eine Temperatur oberhalb der Siedetemperatur des Treibmittels ansteigen läßt. Die Temperatur des verschlossenen Behältnisses läßt man dann auf Raumtemperatur ansteigen, wobei man schüttelt, um eine vollständige Homogenität des Inhalts zu gewährleisten, damit man eine unter Druck gesetzte Packung erzielt, die für die Bildung von Aerosolen zur Inhalation geeignet ist. Alternativ wird die Ko-Lösungsmittellösung des Wirkstoffs oder die Kombination des Wirkstoffs und des Suspendier- oder Dispergiermittels in das offene Behältnis eingebracht, das Behältnis mit einem Ventil verschlossen und der flüssige Treibstoff unter Druck eingebracht.

Mittel zur Bildung von selbsttreibenden Zusammensetzungen für die Erzeugung von Aerosolen zur Verabreichung von Medikamenten sind beispielsweise im einzelnen in den US-PS'en 2 868 691 und 3 095 355 beschrieben.

Vorzugsweise enthalten die selbsttreibenden pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung 0,2 bis 20 mg und ins-

besondere 0,2 bis 5,0 mg Wirkstoff je ml Lösung oder Suspension. Es ist wichtig, daß der pH der erfindungsgemäß zur Erzeugung von Aerosolen verwendeten Lösungen und Suspensionen innerhalb des Bereichs von 3 bis 8 gehalten wird und vorzugsweise sollten diese bei oder unterhalb 4°C gelagert werden, um eine pharmakologische Entaktivierung des Wirkstoffs zu vermeiden.

Bei Durchführung der vorliegenden Erfindung sollten die Mittel zur Bildung eines Aerosols für die Inhalation entsprechend den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs ausgewählt werden.

Unter der Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbar", wie sie vorliegend im Hinblick auf Lösungsmittel, Suspendier- oder Dispergiermittel, Treibmittel und Gase verwendet wird, sind Lösungsmittel, Suspendier- oder Dispergiermittel, Treibmittel und Gase zu verstehen, die nicht-toxisch sind, wenn sie in Aerosolen, die für die Inhalationstherapie geeignet sind, verwendet werden.

Es ist in hohem Ausmaß erwünscht, daß die Aerosole eine Partikelgröße von weniger als ca. 10 Mikron und vorzugsweise weniger als 5 Mikron, z.B. zwischen 0,5 und 3 Mikron, aufweisen, um eine wirksame Verteilung auf die sehr engen Bronchiolen zu gewährleisten. Vorzugsweise erfolgt die Verabreichung mit Hilfe von Vorrichtungen, die eine Verabreichung kontrollierter Mengen der Wirkstoffe ermöglichen, beispielsweise mit Hilfe der vorstehend genannten Meßventile.

Das folgende Beispiel erläutert pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der Erfindung.

Beispiel 4

Man löste 300 mg (\pm)-(10R und S, 15S)-11-Deoxy-10-hydroxy-prostaglandin-E₁ in 1 ml Äthanol und fügte die erhaltene Lösung zu 12 ml einer wäßrigen, 50 mg Natriumcarbonat enthaltenden Lösung²⁴. Man fügte dann 2 ml 0,9%-ige Gew./Vol. wäßrige

Natriumchloridlösung zu, um ein Endvolumen von 15 ml zu erhalten. Die Lösung wurde dann durch Hindurchleiten durch ein Bakterien zurückhaltendes Filter sterilisiert und in 1,5 ml Anteilen in 5 ml Ampullen eingebracht, um 30 mg Heptansäurederivat (in Form ihres Natriumsalzes) je Ampulle zu ergeben. Der Inhalt der Ampullen wurde gefriergetrocknet und die Ampullen verschlossen. Der Inhalt einer Ampulle in einem geeigneten Volumen, beispielsweise 2 ml, an sterilem Wasser oder physiologischer Salzlösung ergab eine für die Verabreichung durch Injektion bereite Lösung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.